

# 单纯慢性乙型肝炎患者与慢性乙型肝炎合并肝脂肪变患者的临床特征横断面研究

刘莉莉<sup>1</sup> 贾建茹<sup>2</sup> 张晶<sup>1</sup> 周大琼<sup>1</sup> 刘江雨<sup>1</sup> 曹振环<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨单纯慢性乙型肝炎(CHB)患者和合并不同程度肝脂肪变(HS)患者的临床特征。**方法** 收集2008年2月至2023年1月在北京佑安医院就诊的1 393例CHB患者的临床资料。根据肝脏瞬时弹性成像的控制衰减参数(CAP)值将患者分为4组:单纯CHB组(740例)、轻度HS-CHB组(201例)、中度HS-CHB组(235例)和重度HS-CHB组(217例)。比较各组患者乙型肝炎病毒学特征和生生化特征。计量资料以中位数(四分位数)表示,多组整体比较采用Kruskal-Wallis检验,组间两两比较采用Mann-Whitney *U*检验;计数资料以例数(%)表示,采用Pearson  $\chi^2$ 检验进行比较。**结果** 轻度、中度和重度HS-CHB组患者的年龄( $Z=-4.086, -5.747, -6.958, P$ 均 $< 0.001$ )及男性比例( $\chi^2=22.370, 40.120, 37.777, P$ 均 $< 0.001$ )均高于单纯CHB组患者,差异具有统计学意义。单纯CHB组、轻度HS-CHB组、中度HS-CHB组和重度HS-CHB组患者的HBV表面抗原(HBsAg) ( $H=21.532, P<0.001$ )、HBV DNA水平 ( $H=28.227, P<0.001$ )及HBV e抗原(HBeAg)阳性率 ( $\chi^2=24.311, P<0.001$ )差异均具有统计学意义;其中,中度和重度HS-CHB组患者的HBsAg、HBV DNA水平及HBeAg阳性率均低于单纯CHB组患者( $P$ 均 $< 0.05$ )。生生化指标中,单纯CHB组及轻度、中度和重度HS-CHB组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ );但4组患者 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT) ( $H=53.619, P<0.001$ )、碱性磷酸酶(ALP) ( $H=53.619, P<0.001$ )、白蛋白(ALB) ( $H=23.339, P<0.001$ )、总胆红素(TBil) ( $H=13.907, P=0.003$ )和空腹血糖(FBG) ( $H=84.403, P<0.001$ )水平差异有统计学意义,其中轻度、中度和重度HS-CHB组患者GGT、ALP和FBG水平均显著高于单纯CHB组患者,差异均具有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。4组患者的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ( $H=20.993, P<0.001$ )、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) ( $H=39.718, P<0.001$ )、小密度低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C) ( $H=76.613, P<0.001$ )、总胆固醇(TC) ( $H=18.263, P<0.001$ )和甘油三酯(TG) ( $H=103.477, P<0.001$ )水平差异亦具有统计学意义,其中中度和重度HS-CHB组患者的LDL-C、sdLDL-C、TC和TG水平均显著高于单纯CHB组患者,而HDL-C水平则显著低于单纯CHB组患者,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。**结论** 合并HS的CHB患者通常年龄较大且男性居多。较单纯CHB患者,合并HS的CHB患者的乙型肝炎病毒学指标降低,代谢指标升高。

**【关键词】** 脂肪肝; 肝炎, 乙型; 病毒学标志物; 血脂

## Clinical characteristics between patients with chronic hepatitis B alone and chronic hepatitis B complicated with hepatic steatosis: a cross-sectional study

Liu Lili<sup>1</sup>, Jia Jianru<sup>2</sup>, Zhang Jing<sup>1</sup>, Zhou Daqiong<sup>1</sup>, Liu Jiangyu<sup>1</sup>, Cao Zhenhuan<sup>1</sup>. <sup>1</sup>The Third Unit, Department of Hepatology, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; <sup>2</sup>Baoding People's Hospital, Baoding 071030, China

Corresponding author: Cao Zhenhuan, Email: caozhenhuanyu@mail.ccmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B (CHB) alone and those with different degrees of hepatic steatosis (HS). **Methods** Clinical data of 1 393

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.05.003

基金项目: 首都卫生发展科研专项(No. 2024-1-2182); 扬帆计划——临床技术创新项目(No. XMLX202125); 首都医科大学基础临床联合实验室基金(No. SYLH2023-04); 北京市高层次公共卫生技术人才建设项目(No. 03-23)

作者单位: 100069 北京, 首都医科大学附属北京佑安医院肝三科<sup>1</sup>; 071030 保定市, 保定市人民医院<sup>2</sup>

通信作者: 曹振环, Email: caozhenhuanyu@mail.ccmu.edu.cn

patients with CHB attending Beijing You'an Hospital, Capital Medical University from February 2008 to January 2023 were collected. Patients were divided into four groups based on the controlled attenuation parameter (CAP) values of liver transient elastography: CHB alone group (740 cases), mild HS-CHB group (201 cases), moderate HS-CHB group (235 cases) and severe HS-CHB group (217 cases). The hepatitis B virological and biochemical characteristics among the four groups were compared. Continuous variables were presented as median (interquartile range), with overall group comparisons by Kruskal-Wallis test and pairwise comparisons by Mann-Whitney *U* test. Categorical variables are presented as number (%), with comparisons performed by Pearson  $\chi^2$  test. **Results** Age ( $Z = -4.086, -5.747, -6.958$ ; all  $P < 0.001$ ) and proportion of males ( $\chi^2 = 22.370, 40.120, 37.777$ ; all  $P < 0.001$ ) were significantly higher in patients with mild, moderate and severe HS-CHB compared to those with CHB alone. Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) ( $H = 21.532, P < 0.001$ ), HBV DNA level ( $H = 28.227, P < 0.001$ ), and hepatitis B virus e antigen (HBeAg) positivity rates ( $\chi^2 = 24.311, P < 0.001$ ) among CHB alone patients, and patients with mild, moderate and severe HS-CHB were statistically significant. HBsAg, HBV DNA level and HBeAg positivity rate were significantly lower of patients in moderate and severe HS-CHB groups compared to those with CHB alone (all  $P < 0.05$ ). Regarding biochemical markers, the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) among patients with CHB alone and those with mild, moderate and severe HS-CHB were not significantly different (all  $P > 0.05$ ). However, the levels of  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT) ( $H = 53.619, P < 0.001$ ), alkaline phosphatase (ALP) ( $H = 53.619, P < 0.001$ ), albumin (ALB) ( $H = 23.339, P < 0.001$ ), total bilirubin (TBil) ( $H = 13.907, P = 0.003$ ) and fasting blood glucose (FBG) ( $H = 84.403, P < 0.001$ ) were significantly different; GGT, ALP and FBG levels were significantly higher of patients with mild, moderate, and severe HS-CHB compared to those with CHB alone (all  $P < 0.05$ ). The levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ( $H = 20.993, P < 0.001$ ), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ( $H = 39.718, P < 0.001$ ), small dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) ( $H = 76.613, P < 0.001$ ), total cholesterol (TC) ( $H = 18.263, P < 0.001$ ) and triglycerides (TG) ( $H = 103.477, P < 0.001$ ) were statistically significant among the four groups; LDL-C, sdLDL-C, TC and TG levels were significantly higher in patients with moderate and severe HS-CHB compared to those with CHB alone, while HDL-C levels were significantly lower (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Patients with HS-CHB are generally older and predominantly male. Compared to those with CHB alone, patients with HS-CHB have lower HBV virological indicators and higher metabolic indicators.

**【Key words】** Fatty liver; Hepatitis B; Virological markers; Blood lipids

据世界卫生组织估计, 2019年全球约2.96亿人感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV), 流行率约为3.8%<sup>[1]</sup>, 2022年约有2.54亿人感染HBV, 每年有120万新感染病例<sup>[2]</sup>。2016年我国乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 阳性患者的流行率为6.1%, HBV感染者为8 600万例<sup>[3]</sup>。HBV感染是肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 发展最重要的危险因素, 随着乙肝疫苗和抗病毒药物的应用, HBV感染的危险性在下降, 但HCC的代谢危险因素, 如非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 患病率在逐年上升<sup>[4-5]</sup>, 目前NAFLD全球患病率为25.24%<sup>[6]</sup>, 上升为HCC进展的病因。慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B,

CHB) 合并肝脂肪变 (hepatic steatosis, HS) 现象越来越普遍, 据报道CHB患者中HS患病率约为30%<sup>[7-8]</sup>。

HS是否影响抗病毒疗效, 众多研究结果存在争议, 且研究主要集中在核苷类似物治疗, 治疗目标多与HBV DNA抑制和HBV e抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 转换相关<sup>[9-11]</sup>。有研究认为HS会产生负面影响<sup>[9]</sup>, 也有一些研究认为HS会产生有益影响或者不会产生影响<sup>[12-14]</sup>。

单纯CHB患者和CHB合并HS患者的临床特征尤其HBV指标是否存在差异值得研究, 本研究收集首都医科大学附属北京佑安医院收治的1 393例CHB患者的临床资料进行了横断面研究, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集2008年2月至2023年1月在首都医科大学附属北京佑安医院就诊的CHB患者资料:基本信息、处方记录,实验室数据、影像学数据和胃镜数据。本研究已通过首都医科大学附属北京佑安医院伦理委员会的审查,批号:京佑科伦字[2020]115号。

CHB诊断符合2019年版《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[15]</sup>。纳入标准:①HBsAg和(或)HBV DNA阳性6个月以上;②有肝脏瞬时弹性成像的检查结果。排除标准:①合并丙型肝炎病毒感染、人类免疫缺陷病毒感染及自身免疫性肝炎的患者;②诊断肝硬化或HCC患者;③妊娠期及哺乳期妇女。

### 二、临床资料和实验室指标检测

收集入组患者的临床资料和实验室检测指标,临床数据包括性别、年龄;实验室检测指标包括HBV指标和血生化指标。其中HBV指标包括HBsAg和HBV DNA、HBeAg;血生化指标包括丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$  glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、小密度低密度脂蛋白胆固醇(small dense low-density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglycerides, TG)。HBV标记物采用Elecys MODULAR ANALYTICS E-170 (Roche Diagnostics GmbH, Germany)进行检测。HBV DNA采用cobas<sup>®</sup> AmpliPrep/cobas<sup>®</sup> Taqman 全自动核酸分离纯化及聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)分析系统(Roche Diagnostics GmbH, German)进行检测。血生化指标采用OLYMPUS-AU5400生化检测仪(日本)进行检测。

### 三、影像学检查及分组

收集入组患者的影像学检查结果,肝硬化诊断根据腹部超声、电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像结果(magnetic

resonance imaging, MRI)及胃镜检查提示食管胃底静脉曲张,肝癌诊断根据腹部超声、CT和MRI结果。根据肝脏瞬时弹性成像结果的受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)值对HS进行分层:无HS( $< 233$  dB/m),轻度HS(233~259 dB/m),中度HS(259~292 dB/m),重度HS( $> 292$  dB/m)。肝脏瞬时弹性成像的检查采用瞬时弹性扫描仪(法国Echosens公司, Fibroscan-502, M探头,频率3.5 MHz)。

### 四、统计学处理

应用SPSS 26.0软件对数据进行统计和分析,计量资料中年龄、CAP值、HBV指标、肝功能、血糖和血脂均呈非正态分布,以中位数(四分位数)[M(P25, P75)]表示,多组比较采用Kruskal-Wallis检验,组间两两比较采用Mann-Whitney *U*检验;计数资料(性别、HBsAg和HBV DNA分组、HBeAg)以[例(%)]表示,比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

### 一、入组患者的基本资料

共1 393例CHB患者纳入本研究,单纯CHB患者(CHB组)占53.12%(740/1 393),CHB合并HS患者(HS-CHB组)占46.88%(653/1 393),其中轻度、中度和重度HS-CHB组分别占14.43%(201/1 393)、16.87%(235/1 393)和15.58%(217/1 393)。

### 二、单纯CHB组和HS-CHB组患者的临床特征

轻度、中度和重度HS-CHB组患者的年龄、男性比例和CAP值均高于单纯CHB患者,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.001$ )。单纯CHB组、轻度HS-CHB组、中度HS-CHB组和重度HS-CHB组患者的HBsAg和HBV DNA水平以及HBeAg阳性率差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),并且中度HS-CHB组和重度HS-CHB组患者的HBsAg和HBV DNA水平以及HBeAg阳性率均低于单纯CHB组患者( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表1和图1。

单纯CHB组、轻度HS-CHB组、中度HS-CHB组和重度HS-CHB组患者HBsAg水平( $< 100$  IU/ml、100~1 000 IU/ml、 $> 1 000$  IU/ml)分布比例差异有统计学意义( $\chi^2 = 25.230$ 、 $P < 0.001$ );4组患者HBV DNA水平( $< 100$  IU/ml、100~2 000 IU/ml、 $> 2 000$  IU/ml)分布比例差异亦有统计学意义( $\chi^2 =$

表1 单纯CHB组和HS-CHB组患者的临床特征及病毒学特征

组别	例数	年龄 [M (P25, P75), 岁]	男性 [例 (%) ]	CAP [M (P25, P75), dB/m]
单纯CHB组	740	35.0 (29.0, 41.0)	408 (55.1)	203.0 (185.0, 220.0)
轻度HS-CHB组	201	37.0 (32.0, 46.0)	148 (73.6)	246.0 (241.0, 252.0)
中度HS-CHB组	235	38.0 (33.0, 46.0)	184 (78.3)	272.0 (265.0, 282.0)
重度HS-CHB组	217	39.0 (34.0, 47.0)	170 (78.3)	318.0 (303.5, 338.5)
统计量		$H = 69.854$	$\chi^2 = 73.736$	$H = 1165.544$
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

组别	例数	HBsAg [M (P25, P75), log <sub>10</sub> IU/ml]	HBV DNA [M (P25, P75), log <sub>10</sub> IU/ml]	HBeAg阳性 [例 (%) ]
单纯CHB组	740	3.1 (2.4, 3.8)	3.5 (2.4, 6.7)	360/698 (51.6)
轻度HS-CHB组	201	3.0 (2.1, 3.6)	3.4 (2.4, 5.5)	77/187 (41.2)
中度HS-CHB组	235	2.9 (2.1, 3.4)	2.7 (1.8, 5.2)	86/227 (37.9)
重度HS-CHB组	217	2.9 (2.1, 3.4)	2.7 (1.7, 4.2)	77/212 (36.3)
统计量		$H = 21.532$	$H = 28.227$	$\chi^2 = 24.311$
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:  $\chi^2$  检验均采用 Pearson  $\chi^2$  检验。

组间两两比较: 单纯CHB组 vs. 轻度HS-CHB患者组: 年龄:  $Z = -4.086, P < 0.001$ , 男性:  $\chi^2 = 22.370, P < 0.001$ , CAP值:  $Z = -14.647, P < 0.001$ , HBsAg:  $Z = 2.181, P = 0.175$ ; HBV DNA:  $Z = 1.043, P = 1.000$ , HBeAg阳性:  $\chi^2 = 6.381, P = 0.012$ ;

单纯CHB组 vs. 中度HS-CHB组, 年龄:  $Z = -5.747, P < 0.001$ , 男性:  $\chi^2 = 40.120, P < 0.001$ , CAP值:  $Z = -22.845, P < 0.001$ , HBsAg:  $Z = 3.554, P = 0.002$ , HBV DNA:  $Z = 3.622, P = 0.002$ , HBeAg阳性:  $\chi^2 = 12.858, P < 0.001$ ;

单纯CHB组 vs. 重度HS-CHB组: 年龄:  $Z = -6.958, P < 0.001$ ; 男性:  $\chi^2 = 37.777, P < 0.001$ , CAP值:  $Z = -29.436, P < 0.001$ , HBsAg:  $Z = 3.637, P = 0.002$ , HBV DNA:  $Z = 4.581, P < 0.001$ , HBeAg阳性:  $\chi^2 = 15.161, P < 0.001$ ;

轻度HS-CHB组 vs. 中度HS-CHB组: 年龄:  $Z = -1.096, P = 1.000$ ; 男性:  $\chi^2 = 1.299, P = 0.254$ , CAP值:  $Z = -5.679, P < 0.001$ , HBsAg:  $Z = 0.946, P = 1.000$ , HBV DNA:  $Z = 2.007, P = 0.269$ , HBeAg阳性:  $\chi^2 = 0.465, P = 0.495$ ;

轻度HS-CHB组 vs. 重度HS-CHB组: 年龄:  $Z = -2.167, P = 0.181$ , 男性:  $\chi^2 = 1.271, P = 0.259$ , CAP值:  $Z = -11.312, P < 0.001$ , HBsAg:  $Z = 1.048, P = 1.000$ , HBV DNA:  $Z = 2.787, P = 0.032$ , HBeAg阳性:  $\chi^2 = 0.988, P = 0.320$ ;

中度HS-CHB组 vs. 重度HS-CHB组: 年龄:  $Z = -1.135, P = 1.000$ , 男性:  $\chi^2 = 0.001, P = 0.991$ , CAP值:  $Z = -5.968, P < 0.001$ , HBsAg:  $Z = 0.117, P = 1.000$ , HBV DNA:  $Z = 0.813, P = 1.000$ , HBeAg阳性:  $\chi^2 = 0.115, P = 0.735$

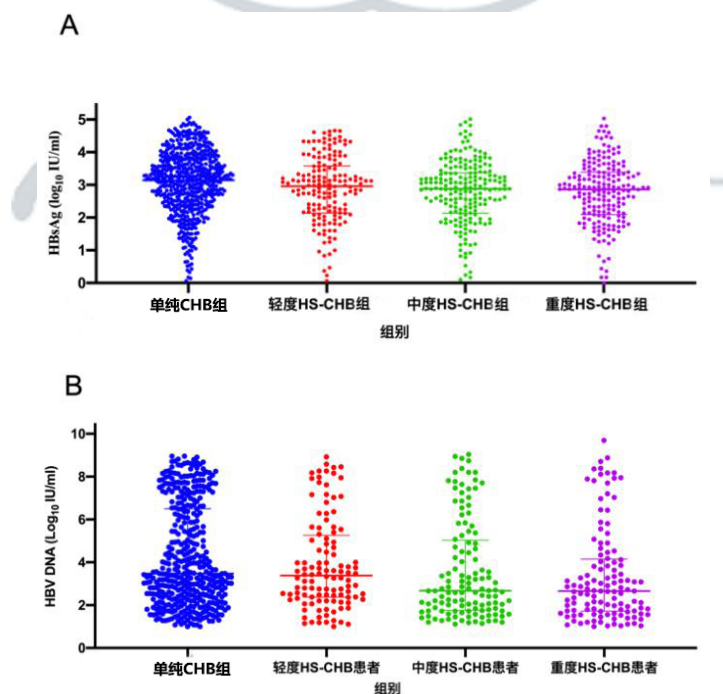


图1 单纯CHB组患者与不同程度HS-CHB组患者的HBsAg水平和HBV DNA水平散点图

26.268、 $P < 0.001$ ), 见图2。

三、单纯CHB组和HS-CHB组患者的血生化特征

单纯CHB组患者及轻度、中度和重度HS-CHB患者的ALT和AST水平差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ), 而4组患者GGT( $H = 53.619$ 、 $P < 0.001$ )、ALP( $H = 53.619$ 、 $P < 0.001$ )、ALB( $H = 23.339$ 、 $P < 0.001$ )、TBil( $H = 13.907$ 、 $P = 0.003$ )和FBG( $H = 84.403$ 、 $P < 0.001$ )水平差异有统计学意义, 其中轻度、中度和重度HS-CHB患者的GGT、ALP和FBG水平均显著高于单纯CHB

组患者, 差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。

单纯CHB组及轻度、中度和重度HS-CHB组患者LDL-C( $H = 20.993$ 、 $P < 0.001$ )、HDL-C( $H = 39.718$ 、 $P < 0.001$ )、sdLDL-C( $H = 76.613$ 、 $P < 0.001$ )、TC( $H = 18.263$ 、 $P < 0.001$ )和TG( $H = 103.477$ 、 $P < 0.001$ )水平差异亦具有统计学意义, 其中中度和重度HS-CHB患者的LDL-C、sdLDL-C、TC和TG水平均显著高于单纯CHB组患者, 而HDL-C水平则显著低于单纯CHB组患者, 差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ), 见表2。

表2 单纯CHB组和HS-CHB组患者的血生化指标 [M (P25, P75)]

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)	ALP (U/L)
单纯CHB组	740	29.00 (18.00, 64.10)	27.60 (21.70, 48.00)	19.00 (13.00, 33.00)	68.80 (58.70, 84.40)
轻度HS-CHB组	201	30.55 (20.00, 65.75)	27.00 (22.00, 46.78)	24.00 (16.00, 39.98)	75.00 (62.33, 89.75)
中度HS-CHB组	235	30.25 (21.00, 57.25)	27.00 (22.00, 38.00)	24.00 (17.00, 37.00)	76.50 (63.90, 92.00)
重度HS-CHB组	217	31.95 (21.00, 55.83)	26.70 (22.00, 38.10)	28.00 (19.75, 41.00)	74.50 (61.93, 92.25)
H值		3.242	2.503	53.619	20.899
P值		0.356	0.475	$< 0.001$	$< 0.001$

组别	例数	ALB (g/L)	TBil (umol/L)	FPG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
单纯CHB组	740	46.00 (44.20, 47.60)	15.60 (11.80, 19.60)	5.03 (4.76, 5.35)	2.62 (2.15, 3.13)
轻度HS-CHB组	201	46.10 (44.33, 48.10)	16.50 (13.00, 22.45)	5.18 (4.82, 5.57)	2.71 (2.28, 3.39)
中度HS-CHB组	235	46.65 (44.88, 48.35)	16.30 (13.18, 21.20)	5.33 (5.02, 5.60)	2.90 (2.38, 3.29)
重度HS-CHB组	217	46.85 (45.18, 48.53)	16.60 (13.18, 20.95)	5.35 (5.03, 5.75)	2.88 (2.40, 3.38)
H值		23.339	13.907	84.403	20.993
P值		$< 0.001$	0.003	$< 0.001$	$< 0.001$

组别	例数	HDL-C (mmol/L)	sdLDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
单纯CHB组	740	1.21 (0.96, 1.45)	0.56 (0.41, 0.74)	4.38 (3.78, 4.96)	0.92 (0.71, 1.18)
轻度HS-CHB组	201	1.07 (0.91, 1.36)	0.71 (0.50, 0.93)	4.38 (3.98, 5.04)	1.12 (0.81, 1.41)
中度HS-CHB组	235	1.10 (0.93, 1.33)	0.69 (0.51, 0.96)	4.69 (4.03, 5.23)	1.19 (0.90, 1.58)
重度HS-CHB组	217	0.99 (0.88, 1.13)	0.89 (0.63, 1.16)	4.61 (4.12, 5.30)	1.34 (1.09, 2.01)
H值		39.718	76.613	18.263	103.477
P值		$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

注:  $\chi^2$  检验采用 Pearson  $\chi^2$  检验。

组间两两比较: 单纯CHB组 vs. 轻度HS-CHB组: GGT:  $Z = -3.390$ 、 $P = 0.004$ , ALP:  $Z = -2.906$ 、 $P = 0.022$ , ALB:  $Z = -1.151$ 、 $P = 1.000$ , TBil:  $Z = -2.769$ 、 $P = 0.034$ , FPG:  $Z = -3.465$ 、 $P = 0.003$ , LDL-C:  $Z = -1.951$ 、 $P = 0.307$ , HDL-C:  $Z = 2.277$ 、 $P = 0.137$ , sdLDL-C:  $Z = -3.562$ 、 $P = 0.002$ , TC:  $Z = -1.177$ 、 $P = 1.000$ , TG:  $Z = -3.512$ 、 $P = 0.003$ ;

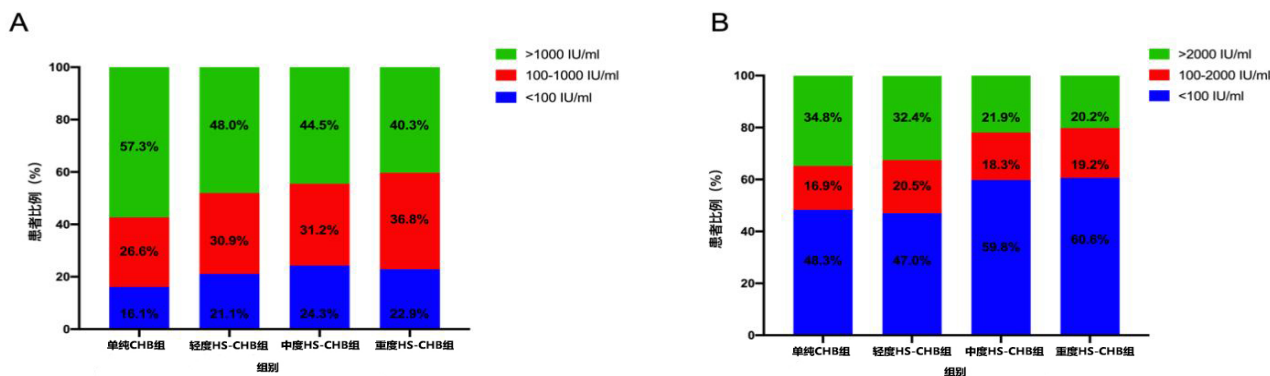
单纯CHB组 vs. 中度HS-CHB组: GGT:  $Z = -3.812$ 、 $P = 0.001$ , ALP:  $Z = -3.683$ 、 $P = 0.001$ , ALB:  $Z = -3.354$ 、 $P = 0.005$ , TBil:  $Z = -2.334$ 、 $P = 0.118$ , FPG:  $Z = -6.633$ 、 $P < 0.001$ , LDL-C:  $Z = -3.603$ 、 $P = 0.002$ , HDL-C:  $Z = 3.151$ 、 $P = 0.010$ , sdLDL-C:  $Z = -4.672$ 、 $P < 0.001$ , TC:  $Z = -3.097$ 、 $P = 0.012$ , TG:  $Z = -5.796$ 、 $P < 0.001$ ;

单纯CHB组 vs. 重度HS-CHB组: GGT:  $Z = -6.798$ 、 $P < 0.001$ , ALP:  $Z = -2.860$ 、 $P = 0.025$ , ALB:  $Z = -4.172$ 、 $P < 0.001$ , TBil:  $Z = -2.662$ 、 $P = 0.047$ , FPG:  $Z = -7.710$ 、 $P < 0.001$ , LDL-C:  $Z = -3.725$ 、 $P = 0.001$ , HDL-C:  $Z = 6.128$ 、 $P < 0.001$ , sdLDL-C:  $Z = -8.458$ 、 $P < 0.001$ , TC:  $Z = -3.599$ 、 $P = 0.002$ , TG:  $Z = -9.686$ 、 $P < 0.001$ ;

轻度HS-CHB组 vs. 中度HS-CHB组: GGT:  $Z = -0.130$ 、 $P = 1.000$ , ALP:  $Z = -0.434$ 、 $P = 1.000$ , ALB:  $Z = -1.642$ 、 $P = 0.604$ , TBil:  $Z = 0.498$ 、 $P = 1.000$ , FPG:  $Z = -2.226$ 、 $P = 0.156$ , LDL-C:  $Z = -1.096$ 、 $P = 1.000$ , HDL-C:  $Z = 0.462$ 、 $P = 1.000$ , sdLDL-C:  $Z = -0.372$ 、 $P = 1.000$ , TC:  $Z = -1.416$ 、 $P = 0.940$ , TG:  $Z = -1.437$ 、 $P = 0.904$ ;

轻度HS-CHB组 vs. 重度HS-CHB组: GGT:  $Z = -2.553$ 、 $P = 0.064$ , ALP:  $Z = 0.138$ 、 $P = 1.000$ , ALB:  $Z = -2.329$ 、 $P = 0.119$ , TBil:  $Z = 0.181$ 、 $P = 1.000$ , FPG:  $Z = -3.171$ 、 $P = 0.009$ , LDL-C:  $Z = -1.223$ 、 $P = 1.000$ , HDL-C:  $Z = 2.815$ 、 $P = 0.029$ , sdLDL-C:  $Z = -3.395$ 、 $P = 0.004$ , TC:  $Z = -1.853$ 、 $P = 0.383$ , TG:  $Z = -4.524$ 、 $P < 0.001$ ;

中度HS-CHB组 vs. 重度HS-CHB组: GGT:  $Z = -2.542$ 、 $P = 0.066$ , ALP:  $Z = 0.592$ 、 $P = 1.000$ , ALB:  $Z = -0.750$ 、 $P = 1.000$ , TBil:  $Z = -0.323$ 、 $P = 1.000$ , FPG:  $Z = -1.033$ 、 $P = 1.000$ , LDL-C:  $Z = -0.149$ 、 $P = 1.000$ , HDL-C:  $Z = 2.562$ 、 $P = 0.062$ , sdLDL-C:  $Z = -3.415$ 、 $P = 0.004$ , TC:  $Z = -0.483$ 、 $P = 1.000$ , TG:  $Z = -3.369$ 、 $P = 0.005$



注: A: 在不同组别患者中, 不同HBsAg水平 (< 100 IU/ml, 100~1 000 IU/ml, > 1 000 IU/ml) 患者的比例; B: 在不同组别患者中, 不同HBV DNA水平 (< 100 IU/ml, 100~2 000 IU/ml, > 2 000 IU/ml) 患者的比例

图2 单纯CHB组患者与不同程度HS-CHB组患者的HBsAg和HBV DNA水平分布的柱状图

## 讨 论

CHB合并HS现象越来越普遍, 本研究中HS-CHB患者占46.88%, 略高于既往文献<sup>[7-8]</sup>报道的脂肪肝患病率(约30%), 这可能与亚洲CHB患者的病程、种族差异及HS诊断方法不同有关。本研究结果显示, 高龄和男性患者更易合并HS, 与既往研究一致<sup>[16-17]</sup>。荷兰一项研究表明, NAFLD在老年人中较为常见<sup>[16]</sup>; 另一项前瞻性研究同样发现, 男性和老年人是NAFLD的高发群体, 且NAFLD患者较非NAFLD患者更倾向于快餐饮食, 锻炼较少<sup>[17]</sup>。饮食和锻炼习惯差异在不同性别和年龄段间可能影响脂肪肝的分布。

近期大连医科大学一项研究纳入272例患者(单纯CHB患者128例, HS-CHB患者144例), 结果表明HS与HBV指标(如HBV DNA、HBsAg和HBeAg)呈负相关<sup>[18]</sup>。有综述同样指出, HS与男性、糖尿病及代谢因素呈正相关, 而与HBeAg和HBV DNA呈负相关<sup>[7]</sup>。此外, 一项对患者肝组织活检研究发现, 与单纯CHB患者相比, HS-CHB患者肝内HBsAg和HBV核心相关抗原阳性染色的百分比显著降低, 且在校正年龄和性别后, 肝内HBsAg阳性染色仍是HS风险降低的独立因素<sup>[19]</sup>。本研究结果也表明, HS与HBV指标呈负相关, 中度和重度HS-CHB患者的HBsAg、HBV DNA水平及HBeAg阳性率均低于单纯CHB患者。

HS可能通过改变CHB患者的免疫功能抑制HBV复制。Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)作为先天免疫系统的重要组成部分, 连接先天免疫和获得性免疫, 参与多种疾病的发生发

展<sup>[20-21]</sup>。其中, TLR-4介导的免疫反应在NAFLD的发生和HBV复制抑制中发挥关键作用。动物实验表明, 饱和脂肪酸作为TLR-4的配体激活其信号通路, 抑制了合并HS的乙型肝炎小鼠中的HBV复制<sup>[22]</sup>。此外, 众多研究表明T细胞参与乙型肝炎和脂肪肝的发生与发展<sup>[23-26]</sup>。在乙型肝炎合并HS的患者及小鼠模型中, 脂肪肝增强了T细胞反应, 从而抑制HBV复制<sup>[27]</sup>。关于HS如何具体影响HBV的复制与表达, 仍需进一步研究, 这为乙型肝炎治疗药物的研发提供了新方向。

本研究结果显示, HS-CHB患者(轻度、中度、重度)相比单纯CHB患者, GGT、ALP和FBG水平均显著升高, 提示HS可能与CHB患者肝功能和葡萄糖代谢异常存在密切关系。既往研究表明, HS可加重肝脏炎症和纤维化, 从而影响肝功能指标<sup>[28]</sup>。此外, HS-CHB患者血糖水平升高也与胰岛素抵抗密切相关, 这在脂肪肝患者中较为常见, 进一步证实了脂肪变与代谢紊乱间的关联。

血脂水平进一步支持了以上观点。本研究表明, HS-CHB患者LDL-C、sdLDL-C、TC和TG水平均显著高于单纯CHB患者, 而HDL-C水平则显著降低, 差异具有统计学意义; 与以往研究<sup>[29]</sup>一致, 表明脂肪肝患者通常伴有血脂异常。特别是sdLDL-C升高和HDL-C降低提示此类患者具有更高的动脉粥样硬化风险<sup>[30-33]</sup>, 这与代谢综合征和心血管疾病风险增加密切相关<sup>[34-36]</sup>。因此, 对于HS-CHB患者, 除了常规的抗病毒治疗, 还应重视对代谢异常的干预, 特别是在调控血脂和改善胰岛素抵抗方面, 以减少相关并发症的发生。

综上, 合并HS的CHB患者通常年龄较大, 且

男性居多。与单纯CHB患者相比,合并HS的CHB患者的乙型肝炎病毒学指标降低,而代谢指标升高。这提示脂肪肝可能抑制HBV复制,但具体机制仍需进一步研究。同时,应重点关注合并HS的CHB患者的代谢异常管理。

### 参 考 文 献

- [1] Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B[J]. *Lancet*, 2023,401(10381):1039-1052.
- [2] World Health Organization. Hepatitis B[EB/OL]. 2024. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022,30(12):1309-1331.
- [4] McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2021,73(Suppl 1):S4-S13.
- [5] Huang DQ, Singal AG, Kono Y, et al. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer[J]. *Cell Metab*, 2022,34(7):969-977. e2.
- [6] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 64(1):73-84.
- [7] Zheng Q, Zou B, Wu Y, et al. Systematic review with meta-analysis: prevalence of hepatic steatosis, fibrosis and associated factors in chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021,54(9):1100-1109.
- [8] Zhou R, Yang L, Zhang B, et al. Clinical impact of hepatic steatosis on chronic hepatitis B patients in Asia: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*, 2023,30(10):793-802.
- [9] Zhang S, Zhang X, Jin H, et al. Adverse effect of nonalcoholic fatty liver disease on the therapeutic response in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023,11(1):67-75.
- [10] Chen YC, Jeng WJ, Hsu CW, et al. Impact of hepatic steatosis on treatment response in nucleos(t)ide analogue-treated HBeAg-positive chronic hepatitis B: a retrospective study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020,20(1):146.
- [11] Tang Y, Fan R, Lan Z, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease status change on antiviral efficacy of nucleos(t)ide analogues in HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *J Med Virol*, 2023,95(2):e28501.
- [12] Hsu YC, Yeh ML, Wong GLH, et al. Incidences and determinants of functional cure during entecavir or tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B[J]. *J Infect Dis*, 2021,224(11):1890-1899.
- [13] Li J, Le AK, Chaung KT, et al. Fatty liver is not independently associated with the rates of complete response to oral antiviral therapy in chronic hepatitis B patients[J]. *Liver Int*, 2020,40(5):1052-1061.
- [14] Charatcharoenwithaya P, Pongpaibul A, Kaosombattawana U, et al. The prevalence of steatohepatitis in chronic hepatitis B patients and its impact on disease severity and treatment response[J]. *Liver Int*, 2017,37(4):542-551.
- [15] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2019,13(6):441-466.
- [16] Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study[J]. *J Hepatol*, 2012,57(6):1305-1311.
- [17] Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study[J]. *Gastroenterology*, 2011,140(1):124-131.
- [18] Yi S, Ren G, Zhu Y, et al. Correlation analysis of hepatic steatosis and hepatitis B virus: a cross-sectional study[J]. *Viral J*, 2024,21(1):22.
- [19] Wang MM, Wang GS, Shen F, et al. Hepatic steatosis is highly prevalent in hepatitis B patients and negatively associated with virological factors[J]. *Dig Dis Sci*, 2014,59(10):2571-2579.
- [20] Wang Y, Zhang S, Li H, et al. Small-molecule modulators of Toll-like receptors[J]. *Acc Chem Res*, 2020,53(5):1046-1055.
- [21] Wang J, Zhang J, Wang J, et al. Small-molecule modulators targeting Toll-like receptors for potential anticancer therapeutics[J]. *J Med Chem*, 2023,66(10):6437-6462.
- [22] Zhang RN, Pan Q, Zhang Z, et al. Saturated fatty acid inhibits viral replication in chronic hepatitis B virus infection with nonalcoholic fatty liver disease by toll-like receptor 4-mediated innate immune response[J]. *Hepat Mon*, 2015,15(5):e27909.
- [23] Iannacone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022,22(1):19-32.
- [24] Hoogveen RC, Dijkstra S, Bartsch LM, et al. Hepatitis B virus-specific CD4<sup>+</sup> T cell responses differentiate functional cure from chronic surface antigen + infection[J]. *J Hepatol*, 2022,77(5):1276-1286.
- [25] Zhou Y, Zhang H, Yao Y, et al. CD4<sup>+</sup> T cell activation and inflammation in NASH-related fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2022,13:967410.
- [26] 王涵, 田德安. 调节性T淋巴细胞和中性粒细胞胞外陷阱相互作用促进非酒精性脂肪性肝炎向肝细胞癌转化[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022,38(1):195-199.
- [27] Patel N, Boghici D, Rava M, et al. Enhanced T cell responses in patients and mouse model of hepatitis B and comorbid non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatology*, 2022,77:S259-S260.
- [28] 刘伟鸿, 刘晖, 丁惠国, 等. 慢性乙型肝炎合并代谢相关性脂肪性肝病的临床特征及预后影响因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022,38(10):2230-2235.
- [29] Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism[J]. *Mol Metab*, 2021,50:101238.
- [30] Jiang W, Liu CH, Wu D, et al. Abnormal transaminase and lipid profiles in coexisting diseases in patients with fatty liver: a population study in Sichuan[J]. *Biosci Rep*, 2021,41(12):BSR20211769.
- [31] Yan LB, Liao J, Han N, et al. Association between hepatitis B virus infection and metabolic syndrome in Southwest China: A cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):6738.
- [32] Liu PT, Hwang AC, Chen JD. Combined effects of hepatitis B virus infection and elevated alanine aminotransferase levels on dyslipidemia[J]. *Metabolism*, 2013,62(2):220-225.
- [33] Joo EJ, Chang Y, Yeom JS, et al. Chronic hepatitis B virus infection and risk of dyslipidaemia: A cohort study[J]. *J Viral*

Hepat,2019,26(1):162-169.

[34] Yang K, Song M. New Insights into the pathogenesis of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD): gut-liver-heart crosstalk[J]. *Nutrients*,2023,15(18):3970.

[35] Li M, Wang H, Zhang XJ, et al. NAFLD: An emerging causal factor for cardiovascular disease[J]. *Physiology (Bethesda)*,2023,38(6):255-

265.

[36] Cai J, Zhang XJ, Ji YX, et al. Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*,2020,126(5):679-704.

(收稿日期: 2024-03-20)

(本文编辑: 孙荣华)

刘莉莉, 贾建茹, 张晶, 等. 单纯慢性乙型肝炎患者与慢性乙型肝炎合并脂肪肝变患者的临床特征横断面研究 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2024,18(5):270-277.

